

## 漢方薬の食前投与と用法整理

漢方薬といえば一般的にエキス剤を意味しますが、用法は一律に食前または食間となっています。かつては漢方薬で食後投与の処方箋を受け付けた場合に個別指導で「なぜ疑義処方しなかったのか？」と言われたのをキッカケに必ず疑義照会をする時期がありました(今もそうなのかは分かりませんが)。

一方で患者さんの処方箋の中に多種の用法が多くなるとアドヒアランスが不良となり飲み忘れにつながるという指摘があります。同じ朝の用法でも食前、食直前、食直後、食後、食間があり得るからで、それが昼や夕にも波及すると飲み忘れの最たるものになりかねません。患者さんのアドヒアランス向上のためには一包化はもちろん、配合薬の利用、用法の統一化などが考えられています。その中で漢方薬の食前投与が用法の統一化に障害を与えているのではないかという問題です。

### 1) 漢方薬の食前投与や食間投与のエビデンス

2007年に私がかつて勤務していた民間病院で富山大学和漢研究所の柴原教授に講師をしてもらった際の質疑応答での回答は「食前投与や食間投与が食後投与より効果や副作用の点で有用であるというエビデンスはこれまでのところ示されていない」でした。また「戸田克広. 新薬と臨床、2007, 56, 2034-」では漢方薬の食後投与で効果のあった患者20名に食前投与を実施した時8名で食後投与が有用、4名が食前投与で有用、8名で差がなかったとしサンプル数は少ないものの食前投与が食後投与を上回る結果とはならず従来からの漢方薬の食前投与には根拠が無いとしています。私がかつて勤務していた大学病院では和漢診療科がありましたが、漢方の煎じ薬の用法指示は「朝食前30分、午後3時、寝る前」でした。まさに空腹時狙いの用法で我々も空腹時の方が漢方薬の有効成分が吸収されやすいためと患者さんに説明をしていました。ただ中途半端な時間でもあるので飲み忘れた時はどうすれば良いかと聞かれる場合もあり気が付いた時にすぐに飲んでとか食後でも良いから飲んでと説明していました。とにかく飲まないより飲むことが大切だからという理由からでした。

### 2) 食前投与や空腹時投与の理論武装

当時は消化管内pHの高低で食前や空腹時投与の有利性を強調する論調がありました。漢方薬は複数の生薬から構成されており生薬は多数の化合物を含んでいますから、漢方薬は無限とも言ってもよいほどの化合物の集合体になります。どの成分の組み合わせが漢方薬に有効に働いているかを探求するのは不可能に近い作業になります。ただざっくりとした評価はできそうで下記のような論調がありました。

#### ①アルカロイド

有効成分ですが一般的に毒性も強い傾向にあると言われています。アルカロイドはアミノ基をもつ塩基性化合物のためpHが高いほど脂溶性が高まり( $\text{NH}_3^+ \rightarrow \text{NH}_2$ )消化管吸収が容易になります。

- 食前や空腹時投与ではpHが低くなりそれにつれイオン型が多くなり吸収されにくく毒性を緩和する目的があるとするものです。しかし脂溶性が高まるのは胃酸の影響を強く受ける胃内の話で小腸はアルカリ性の腸液により液性が酸性から中性に傾きアルカロイドの吸収も高まり食後投与と遜色は無さそうになると思えます。つまり毒性軽減説は怪しくなってきます。

#### ②有機酸などの弱酸性物質

これも有効成分の一つとされますが、食前や空腹時のpHが低いほど酸のイオン化比率が少なく吸

収されやすくなります。

- ☛ これらも胃内の話で小腸内に移動するとその場所の中性の影響を受けて、食前や空腹時に投与したところで吸収は食後と差は無さそうに思えます。

### ③配糖体

有効成分と考えられていますが糖部分が水溶性に富んでおり腸への移行は早くなります。胃内がより酸性の方が腸内への移行が進むという論調もあります。しかし生薬に含まれる配糖体の種類は多彩ですが、解離定数(pKa)で見ると例えばジゴキシンは13.5、グリチルリチンは5.6とバラツキもあり胃酸の影響もバラツキがありそうです。さらに水溶性もジゴキシンは難溶性でグリチルリチンは易溶性と単純に配糖体は水溶性に富んでいるとは言えない側面も持っているようです。一般に配糖体はリン脂質で構成される腸の膜細胞を通過するのは困難で腸内細菌が自身の栄養分として配糖体の糖部分を切り出して残った脂溶性に富むアグリコンが消化管吸収を受けて体内で薬理作用を発揮するとされています(ただしジゴキシンは配糖体のまま吸収されます「本ニュース10号」)。

- ☛ 以上から生薬のどの成分であっても胃内pHが低いと思われる食前や食間投与でも、食後投与でも小腸へ移動すれば体内への吸収にはあまり違いは無さそうに思え理論武装も怪しい雰囲気があります。

## 3) 漢方薬の有効性立証を妨害する多成分と証の存在

### ①どの成分を追跡調査するのか

今でも漢方薬はその有効性も含めて、用法は食前投与が良いのか食後投与が良いのかの結論は出ていないと思います。それはどの成分を追跡調査して良いのか特定できないからと思われるし、追跡すべき成分は複数あるいは無限に存在しているかもしれないからです。

### ②証の存在

漢方薬の選択にあたっては患者の証の見極めが必須とされます。漢方薬の臨床試験を行う場合には同じ証の患者を多数集める必要がありますが、それは実質不可能だと思われる。またエビデンスの質を高めるためには二重盲検試験を実施する必要がありますが、漢方薬独特の匂いや味などによってそれも困難です。食前・食後効果の違い以前に漢方薬そのものの効果確認も難しい背景があります。

### ③漢方薬の保険はずし問題

私が薬剤師になる直前の1970年代に漢方エキス剤が保険適応になりましたが以来1990年代から医療費高騰対策の一環として漢方薬の保険適応外しの論議が継続しています。それは西洋薬と較べてクリアな効果を証明できない点やある疾患に効果があつたとされている漢方薬でもたまたまその人に効果があつただけかもしれず、また一般の患者さんにあまねく効くとなると証の概念も危うい概念となりかねません。そのような環境の中、瘀血の概念を血液検査等を駆使してスコア化に結びつけた寺澤捷年先生(旧富山医科薬科大学和漢薬診療部教授)の業績は大きかったと個人的に思っています。ただ前項にも書いたようにエビデンス問題が保険外しの根底にあるようにも思います。

## 4) 漢方薬の食前投与と処方整理

漢方薬の食前投与にエビデンスが無いとすると添付文書の「食前または食間」を無くしてもらえれば医師による食後投与も可能になるのでポリファーマシー対策の処方整理がやりやすくなります。ただ添付文書の用法を時間要素が入らない「1日7.5gを2~3回に分割して投与する」にするために「食後投与の有用性」を国(PMDA)が求めてきたとしたら、どうすれば良いのでしょうか?かつて漢方エキス剤の用法を食前又は食間とした経緯は知りませんが、食後効果のエビデンスを求めてくる可能性があります。そのような高いハードルを設けて、それを機に和漢薬の保険外しが加速するのではないかとこの危惧も生まれてきます。漢方薬が他薬と同じ用法になれば患処方整理上者さんに恩恵にはなりますが、一方で漢方薬の保険外しの端緒になるのではないかと危惧もします。

(終わり)